Aus der Universitäts-Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
in Tübingen
Vorstand: Professor Dr. Linser

Ueber den Einfluß verschiedener Hormone auf das Ekzem und den Ablauf einer experimentellen Nickeldermatitis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu

Tübingen

Vorgelegt von

KURT-DETLEV BLUNCK

aus Lübeck

1933

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

Dekan: Prof. Dr. Gaupp

Berichterstatter: Prof. Dr. Linser

Tag der mündlichen Prüfung: 28. April 1933

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern gewidmet!

Versuche experimenteller Art, um über das Ekzem und die Bedingungen seiner Entstehung Klarheit zu gewinnen, sind in den letzten Jahren wieder in größerem Ausmaß ausgeführt, seitdem man infolge der Annahme, es handele sich beim Ekzem um die Entwicklung einer Ueberempfindlichkeitsreaktion der Haut, die Ursachen der Ueberempfindlichkeit und der Ueberempfindlichkeit der Haut insbesondere studiert. Man hofft dadurch, auch über Entstehungsbedingungen des Ekzems Aufschluß zu erhalten. Der Aetiologie des Ekzems also gelten die Versuche, nachdem man sich über die Morphologie auf Grund der klinischen Beobachtungen und des Experimentes geeignet hat. Der erste, der experimentell ein Ekzem hervorzurufen versuchte und auf Grund seiner Beobachtung einen morphologischen Ekzembegriff aufstellte, war Ferdinand von Hebra. Er definierte 1860 im Anschluß an den Ablauf eines Crotonölversuchs das Ekzem als „Entwicklung eines zumeist chronisch rezidivierenden Entzündungsprozesses, der über diffuser oder circumskripter Rötung, Schwellung und Jucken der Haut, weiter über Bläschenbildung und Nässen zu Krustenbildung und Schuppung führt". Dieser Begriff ist später im einzelnen differenziert worden, bis nach Riehl[1]) 1910 das Ekzem ein einheitlicher klinischer Krankheitsbegriff wird: der einer „oberflächlichen, lokalisierten Hautkrankheit, welche kleine Herde von akuter Entzündung mit Exsudation in der Papillarschicht und Epidermis erzeugt, in deren Weiterentwicklung Knötchen, Bläschen, Nässen, Krusten- und Schuppenbildung und meistens auch Jucken zu verzeichnen sind." Das Ekzem ist demnach eine morphologisch genau festgelegte Hautkrankheit, für die ätiologisch nach Riehl äußere Reizmomente chemischer und physikalischer Natur als direkte Ursachen zu betrachten sind. Gegenüber der Annahme von Dyskrasien, Arthritismus und Herpetismus als Ursache des Ekzems erklärt Riehl, daß „die Wiener Schule weder an die Existenz derartiger Dyskrasien usw. als Ursache des Ekzems glaubt, noch überhaupt annimmt, daß Erkrankungen des übrigen Organismus auf der Haut Ekzeme

direkt hervorrufen. Dagegen ist es eine unzweifelhafte, durch unzählige Beobachtungen erhärtete Tatsache, daß gewisse Allgemein- oder Organerkrankungen für die Entstehung von Ekzemen eine Disposition schaffen."

Aeußere Momente chemischer und physikalischer Natur sind also hauptsächlich für die Entstehung verantwortlich zu machen. 1922 werden diese Momente durch Jadassohn[2]) in ihrer Art und Wirkungsweise auf den Organismus näher gekennzeichnet, wobei die Sensibilisierung und Desensibilisierung der Haut durch Stoffe aller möglichen Art die bedeutendste Rolle spielt. Als Ursache der Ekzembildung führt er an: „die Steigerung der Empfindlichkeit der Haut durch eine bestimmte Einwirkung und (soweit überhaupt möglich) nachweislich durch diese gegen die gleiche oder auch gegen andere Einwirkungen der Haut." Allgemeine Einwirkungen auf den Organismus werden ausgeschlossen, ohne jedoch dabei in Abrede stellen zu wollen, daß dem Allgemeinzustand für die Sensibilisierung eine Bedeutung zukommen kann.

Das ist die Auffassung über das Ekzem seit 1922, in der der entscheidende Fortschritt wohl in der Annahme eines lokalen bzw. allgemeinen Sensibilisierungsvorganges in der Haut gegen eine Noxe zu sehen ist, auf die der Körper nun nach den Gesetzen der Allergie reagiert. Aber gerade durch diese neue Auffassung wird der Ekzembegriff wieder erneut zur Diskussion gestellt, indem das Ekzem jetzt in die Forschung über Allergie, Anaphylaxie, Idiosynkrasie als eine der Erscheinungsformen dieser Phänomene, auf die Haut lokalisiert, hineingestellt wird. Damit sind nun zwangsläufig neue Untersuchungen über die Ursachen und Gesetzmäßigkeiten der Hautsensibilisierung erforderlich. Wiederum muß die Beziehung zu Arthritismus, Dyskrasie, lymphatischer oder glycämischer Diathese und anderen endogenen Momenten abgegrenzt werden, der Einfluß äußerer Faktoren allgemeiner Art wie Wetter und Jahreszeit untersucht werden, wie das für andere Krankheiten auf allergischer Grundlage bereits geschehen ist.

Aus den vielen Arbeiten, die in dieser Beziehung gemacht worden sind, soll zunächst eine Arbeit über den Einfluß physikalischer Faktoren angeführt werden. Nach Untersuchungen über den Einfluß des Wetters u. ä. auf Croup, Tuberkulose, Rhachitis, ja selbst Appendicitis[3]), griff Memmesheimer[4]) 1929 diesen Gedanken für das Ekzem auf. In einer statistischen

Arbeit aus der Tübinger und Bonner Hautklinik untersuchte er den Einfluß aller möglichen physikalischen Faktoren wie Temperatur, Luftdruck, Luftfeuchtigkeit und Pollenstaub auf das Ekzem und stellte fest, daß ein deutlicher Einfluß der Jahreszeit und ihrer Witterung auf das Ekzem der Erwachsenen vorhanden war. Hierbei konnte er auf eine Arbeit von Bettmann[5]) zurückgreifen, der ebenfalls für Ekzem, Psoriasis, Erythema multiforme exsudativum Hebrae jahreszeitliche Schwankungen beobachtet hatte. Bettmann fand für diese Affektionen dem zeitlichen Auftreten nach einen „Frühlingsgipfel", während im Sommer die Kurve stark abfiel und im Herbst einen zweiten, geringeren Anstieg zeigte. Das Ekzem ist also eine allergische Reaktion; es ist zugleich als Krankheit eine „Saisonkrankheit", deren markantester Typ die Frühlingstetanie der Kinder ist, zu denen Asthma, Ekzem, Croup und bis zu einem gewissen Grade die Tuberkulose und Basedow gehören. Sie haben als gemeinsames das gehäufte Auftreten zu bestimmter Jahreszeit, in diesem Falle im Frühling.

Ist es möglich, daraus Schlüsse auf Entstehungsbedingungen zu ziehen? Im Hinblick auf die Tetanie glaubt Moro[6]), daß die Ursache der jahreszeitlichen Schwankungen durch eine geänderte Auswirkung im innersekretorischen Wechselspiel bedingt ist. Er führt als Beweis die Verhältnisse bei den Winterschläfern (Fledermaus, Igel) an, die nach Adler[7]) mit dem Einsetzen des biologischen Frühlings eine gesteigerte Tätigkeit der endokrinen Organe, besonders der Schilddrüse erkennen lassen. Die Schilddrüse stellt nach ihm den Stoffwechsel und die Körpertemperatur der Umwelt gegenüber ein. Kurz sei auch bemerkt, daß z. B. die Paarungszeit von Klima und Jahreszeit abhängig ist. So richten sich in den Tropen Paarungs- und Geburtszeit der Tiere nach der Regenperiode. Beim Reh, das nach Paarungs- und Tragzeit im Winter zum Wurf kommen müßte, wird die Tragzeit auf neun Monate verlängert, so daß der Wurf im Mai zu einer günstigen Zeit erfolgt. Das Wildschwein hat seine Paarungszeit nicht im Frühjahr, sondern zu Beginn des Winters. Die Jungen kommen Anfang April, also zu einer Zeit zur Welt, die für das Fortkommen klimatisch günstig ist. Die Brunst und die Tragzeit sind also ebenfalls von klimatischen, exogenen Verhältnissen abhängig.

So ist es natürlich, daß auch bei den Saisonkrankheiten zur Erklärung auf Einflüsse der inneren Sekretion zurückge-

griffen wird, zumal das Beispiel der Tetanie der Kinder die Richtung eindeutig weist. Moro[8]) gab seiner Ansicht in dem Satz: „der Frühling ist die Zeit der inneren Sekretion“ Ausdruck. Bettmann[5]) bezieht sich in einer kurz darauf erschienenen Arbeit auf diese Auffassung Moros und äußert in bezug auf den „Frühlingsgipfel“ der Hautkrankheiten: „wir können uns nur ganz unbestimmt und allgemein dahin äußern, daß die Gesamtheit der kosmisch-meteorologischen Bedingungen im Frühjahr in kompliziertester Weise den menschlichen Organismus beeinflußt und labilisierende und sensibilisierende Wirkung entfaltet. Zur Erklärung aber sind wir auf die Wirksamkeit innersekretorischer Vorgänge und deren Steigerung im Frühjahr angewiesen“.

Neben der Sensibilisierung der Haut durch chemische und physikalische Reize ist also wahrscheinlich für die Entstehung eines Ekzems noch eine endogene Komponente verantwortlich zu machen, die, als „Disposition der Haut durch Allgemein- oder Organerkrankungen“ (Riehl) oder „Reaktionsfähigkeit des Organismus“ (Jadassohn) in Referaten wohl erwähnt, in ihrer Ursache aber nicht klar umrissen worden ist. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Verschiebungen im Mineralgleichgewicht (Luithlen[9]), psychische Einflüsse (Sack)[10]), innere Sekretion werden in dieser Beziehung diskutiert. Auf Grund der angeführten Schlußfolgerungen über „Saisonkrankheiten“ ist der Einfluß der Hormone wohl nicht von der Hand zu weisen, wobei zu bedenken ist, daß diese wiederum auf Stoffwechsel und Mineralhaushalt, Gefäß und Nerventonus einwirken. Als Ergänzung zu diesen Ausführungen sei noch bemerkt, daß die „labilisierende und sensibilisierende Wirkung der inneren Sekretion“ im Organismus auch sonst in Erscheinung treten kann. So ist bekannt, daß allergische Prozesse wie die Tuberkulose des II. und III. Stadiums (Ranke) mit Vorliebe in der Pupertät aufflammen, daß Asthma durch Basedow kompliziert werden kann, daß Urticaria und Quinckesches Oedem zur Zeit des Prämenstrums und der Menstruation exacerbieren.

So war es interessant, gewissermaßen als Fortsetzung der Arbeit von Memmesheimer, der die äußeren Faktoren untersuchte, den Einfluß der Hormone als der vermutlichen „endogenen Komponente“ durch experimentelle Untersuchungen mit Hilfe eines Testes zu prüfen. Der für diese quantitativen Unter-

suchungen notwendige ekzematogene Test wurde in der experimentellen Nickeldermatitis gefunden, die von Walthart[11]) als allergische Reaktion angegeben und von Milbradt[12]) als ekzematogener Test untersucht worden ist. Milbradt konnte bei weißen Mäusen durch tägliche Pinselung mit Nickelsulfat nach einer Inkubation von 21—40 Tagen eine typische allergische Dermatitis, die Vorstufe eines Ekzems, erzeugen. Er hat auch bereits den Einfluß einiger Hormone auf dieses künstlich gesetzte Ekzem untersucht. Diese Versuche wurden von mir wiederholt und durch weitere, in gleicher Richtung liegende Versuche ergänzt. Bevor jedoch über die Versuchsergebnisse berichtet wird, sei zunächst im einzelnen die Versuchsanordnung, bei der ich mich im wesentlichen an die Angaben von Milbradt gehalten habe, geschildert.

Anordnung und Ergebnisse der Versuche

Weiße Mäuse im Gewicht von 16—22 g wurden in Serien zu je 6 Stück eingeteilt. Die Tiere wurden mit Gerste, Milch und Semmeln ernährt und täglich an beiden Ohren mit 20%iger Nickelsulfatlösung gepinselt. Als Lösung wurde eine analysenreine Substanz von Nickelsulfat verwendet, da Milbradt angibt, daß ihm bei Verwendung von handelsüblichem Nickelsulfat eine große Anzahl von Tieren an toxischen Erscheinungen zugrundegegangen seien. Um nun die Mortalität gering zu halten, auch unkontrollierbare Nebenerscheinungen, die durch Verunreinigungen der handelsüblichen Substanz entstehen könnten, zu verhindern, und um durch längere Inkubationszeit die Förderung bzw. Hemmung der Dermatitis besser differenzieren zu können, wurde mit analysenreiner Substanz gearbeitet. Auf diese Weise war es möglich, daß bis auf einige Adrenalintiere, die mit der angegebenen Lösung von $^1/_{10}$ mg zweimal täglich gespritzt wurden, keines der Versuchstiere einging. Außerdem wurden prinzipiell männliche Tiere als Versuchstiere benutzt, soweit nicht weibliche Tiere bei Injektion von weiblichen Sexualpräparaten verwendet werden mußten. Hierdurch sollten zyklische Brunstveränderungen während der Versuchsdauer nach Möglichkeit ausgeschaltet werden. Die Tiere wurden mit den Hormonen täglich zweimal subkutan gespritzt und der Ausfall der Hauterscheinungen mit den Kontrolltieren verglichen.

Unter dem verwendeten Mäusematerial konnten drei Fälle von primärer Nickelüberempfindlichkeit beobachtet werden. Hier trat bereits nach 3—5 Tagen eine deutliche Rötung der Ohren auf. Bemerkenswert ist, daß diese Fälle alle zu Beginn der Versuche im Mai beobachtet wurden. Bei Versuchen, die im Juli und September auf gleiche Art und Weise angesetzt wurden, wurde dies Phänomen nicht beobachtet. Auch in anderer Beziehung wurden Unterschiede bei den Versuchen in den einzelnen Monaten festgestellt. So war das Inkubationsstadium im Mai ca. 4—5 Wochen, in den andern Monaten 7—8 Wochen. Auch die Intensität der entzündlichen Veränderungen war im Mai erheblicher als in den anderen Monaten. Es wurden also jahreszeitliche Schwankungen im Ausbruch der Dermatitis festgestellt und somit eine Angabe Milbradts, wie auch die klinische Beobachtung von Memmesheimer u. a. experimentiell bestätigt.

Zu den Hormonversuchen wurde Insulin $^1/_{10}$ E., Adrenalin 1 : 1000 $^1/_{10}$ ccm, Thyroxin $^1/_{10}$ mg, Präphyson $^1/_{10}$ ccm, Hypophysin 0,3 V. E., Epiglandol $^1/_{10}$ ccm gebraucht. Als weibliche Sexualpräparate verwendete ich statt Progynon das in der Wirkung mit Prolan identische Pregnon, und zwar 8—10 M.E. und das der Follikulinwirkung identische Menformon ebenfalls in der Dosis von 8—10 M.E.

Im Verlaufe der Versuche stellte es sich nun zunächst heraus, daß die Tiere der einzelnen Versuchsserien nicht stets zu ungefähr gleicher Zeit die ersten Entzündungserscheinungen aufzuweisen brauchen, sondern daß ein Intervall von sogar 2—3 Wochen vorkommen kann, wie es Milbradt ebenfalls angibt. Eine Einschränkung des Intervalls war im allgemeinen nur bei den Tieren festzustellen, denen entzündungsbegünstigende Hormone injiziert wurden, was die Bestimmung einer Entzündungsbegünstigung in diesen Fällen wesentlich erleichterte. Es soll deshalb zugegeben werden, daß erst die Wertung aller Erscheinungen, wie zeitliches Auftreten einerseits und Intensität der Entzündung andererseits, zum Teil auch das Gebaren der Tiere, die Ergebnisse einigermaßen sicherstellen konnte. Hierdurch ist eine gewisse subjektive Beurteilung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen und wohl auch nicht ganz vermieden. Im allgemeinen soll aber doch gesagt werden, daß man mit Hilfe der nötigen Kontrollversuche mit ziemlicher Sicherheit aussagen kann, ob eine Entzündungsbegünstigung oder -hemmung und in welchem

Grade vorliegt. Ein Beispiel dafür sei in den Tabellen I—III gegeben, die als Auszug aus dem Protokoll dargestellt sind und je ein entzündungsbegünstigendes und -hemmendes Hormon wie einen Kontrollversuch in ihren Wirkungen in Einzelheiten bringen.

Tab. I: Thyroxin-Versuche

	29. 5. r. l.		7. 6. r. l.		12. 6. r. l.		22. 6. r. l.		26. 6. r. l.	
25	—	—	++	++	prim. Nickelüberempfindlichkeit					
26	—	—	—	+	—	+	+	++	++	++
27	—	—	—	—	+	—	++	+	++	++
28	—	—	—	—	+	—	++	+	++	++
29	—	—	+	+	+	+	++	++	++	++
30	—	—	—	—	—	—	++	+	+	++

Tab. II: Kontrolle

	29. 5. r. l.		7. 6. r. l.		12. 6. r. l.		22. 6. r. l.		26. 6. r. l.		11. 7. r. l.		25. 7. r. l.	
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
2	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	++	—	+
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—
5	—	—	+	—	—	—	+	—	++	—	++	+	++	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tab. III: Insulin-Versuche

	29. 5. r. l.		7. 6. r. l.		12. 6. r. l.		22. 6. r. l.		26. 6. r. l.		11. 7. r. l.		25. 7. r. l.	
7	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	+	—	+	—
8	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	+	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+
11	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	+	+	+	+
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Bei Durchsicht dieser Tabellen wird man feststellen können, wie schon erwähnt, daß nicht alle Tiere einer Serie und bei diesen nicht die Ohren zu gleicher Zeit eine gleiche Entzündungsintensität aufweisen. Und doch wird man Unterschiede herauslesen können. Hierzu sei noch bemerkt, daß flüchige Entzündungserscheinungen nicht jeweils notiert, bei der Gesamtwertung aber herangezogen wurden, wie dies vor allem für die mit Insulin, den Sexualpräparaten und mit Hypophysin injizierten Tieren not-

wendig war, die häufig erwartungsgemäß nur derartige flüchtige Erscheinungen gezeigt haben.

Bei Berücksichtigung dieser unvermeidlichen Einschränkungen in bezug auf exakte Versuchsergebnisse, die ja bei jedem Tierversuch in mehr oder minder großem Umfang in Kauf genommen werden müssen, soll an Hand der Tab. IV

Tab. IV:

	29. 5.	7. 6.	12. 6.	22. 6.	26. 6.	11. 7.	25. 7.
Kontrolle	—	—	—	±	±	+	±
Insulin	—	—	—	—	—	±	—
Präphyson	—	—	±	+	+	++	+
Hyphophysin	—	—	—	±	±	±	±
Thyroxin	—	—	±	+	++		
Adrenalin	—	+	+				

folgendes ausgesagt werden: Die stärkste Steigerung der Hautentzündung wurde nach Thyroxin beobachtet. Etwas geringer war der Erfolg bei Präphysoninjektionen. Adrenalin bewirkte bei meinen Versuchstieren ebenfalls eine Rötung und Schuppung, d. h. Steigerung der Dermatitis. Dieser Versuch ist jedoch nicht einwandfrei, weil bereits in der ersten Woche zwei Tiere und in der zweiten Woche wiederum ein Tier an Vergiftungserscheinungen zugrundegingen, obgleich sie nach den Angaben von Milbradt täglich zunächst einmal, später zweimal mit $^1/_{10}$ mg einer Lösung 1 : 1000 gespritzt wurden. Die restlichen Tiere zeigten, trotzdem zum Teil mit Pinseln und Spritzen ausgesetzt wurde, ein rauhes Fell und machten einen kranken Eindruck, weshalb am 11. 6. der Versuch abgebrochen wurde, um später unter anderen Bedingungen wiederholt zu werden.

Mit Insulin- und Hypophysininjektionen wurde eine Abschwächung der Entzündung erreicht. Diese Versuche konnten glatt durchgeführt werden, während der Thyroxinversuch deshalb vorzeitig abgebrochen wurde, weil mir am 28. 6. aus unbekannter Ursache plötzlich 3 Tiere ad exitum gekommen waren. Auch der Thyroxinversuch wurde, obgleich er praktisch ja bereits als abgeschlossen zu betrachten ist, wiederholt.

Diese Versuchsreihe wurde bis zum 25. 7. durchgeführt und wurde dann abgelöst von Versuchen mit Pregnon, Menformon und Versuche über die Verhältnisse bei der Schwangerschaft, die z. T. schon am 1. Juli begonnen hatten. Ueber diese Versuche wird

später genauer berichtet werden. Es ist hier nur vorweg zu nehmen, daß sowohl Pregnon wie Follikulin gegenüber den Kontrollversuchen eine Hemmung der Dermatitis bewirkten. Die Verhältnisse bei schwangeren Mäusen konnten aus später anzuführenden Gründen nicht eindeutig festgelegt werden.

Am 24. 8. wurde dann mit einer neuen Versuchsreihe begonnen, die im wesentlichen Kontrollversuche einschließt. Jetzt konnte die ekzembegünstigende Wirkung des Thyroxins wie des Adrenalins sowie die hemmende des Follikulins und des Prolans festgestellt werden.

Tab. V:

	24. 8.	17. 9.	15. 9.	2. 10.	6. 10.	20. 10.	25. 10.
Kontrolle	—	—	—	—	—	±	+
Thyroxin	—	±	+	+	++		
Adrenalin	—	—	—	±	+	±	+
Follik. m.	—	—	—	—	—	±	+
Follik. w.	—	—	—	—	—	±	—
Epiglandol	—	—	—	±	+	+	+
Prolan	—	—	—	—	—	—	—

Die Versuche wurden am 4. 11. endgültig abgebrochen. Zusammenfassend kann danach als Ergebnis festgestellt werden, daß Thyroxin, Präphyson, Adrenalin und Keimdrüsenhypofunktion begünstigend, Hypophysin, Insulin und Keimdrüsenhyperfunktion hemmend auf einen allergischen Zustand einwirken.

Bevor nun die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgt, sei noch auf eine Nebenerscheinung während des Versuchsablaufs bei den Thyroxintieren hingewiesen. Ich konnte bei diesen Tieren mit ziemlicher Regelmäßigkeit einen Haarausfall beobachten, der um die Augen herum konzentrisch fortschreitend über das Gesicht hin sich ausbreitete. Diese Beobachtung ist nach Pulewka[50]) beim Experimentieren mit Thyroxin bei Mäusen und Ratten häufig zu finden. Klinisch würde hierfür wohl als Analogon der Haarausfall beim Basedow zu gelten haben.

Bei Auswertung der Versuche stellte sich nun heraus, daß die von Milbradt geäußerte und theoretisch begründete Vermutung, es handele sich beim Nickelion nach der Auffassung von v. Gröer[13]) ähnlich wie beim Tuberkulin um ein „sekundär toxisches Phologogen", meinen Versuchsergebnissen nach nur in bedingtem Maße zu bestätigen ist. Nach Milbradt wird „die

Reaktion (der Haut auf das Nickelion) einem sekundär toxischen Phlogogen entsprechend je nach der Blutzufuhr gehemmt oder gefördert. Auf diese Weise sind die beiden Extreme, die Suprarenin- und Thyroxinwirkung, zu verstehen". Nach den Erscheinungen bei den gepinselten, mit Hormonen aber nicht behandelten Kontrolltieren handelt es sich tatsächlich in bezug auf Inkubationsdauer und Desensibilisierung um eine Wirkung, die der einer Tuberkulin- oder Trichophytinwirkung gleicht. Auf Grund der Hormonversuche soll aber doch behauptet werden, daß neben der Auswirkung der Hormone auf die Gefäßweite und -dichte andere endogene Momente, und zwar vermutlich Verschiebungen im Stoffwechsel eine sehr wesentliche Rolle spielen. Hierfür spricht schon der Ausfall des Adrenalinversuchs, der auch bei der Wiederholung eine einwandfreie Steigerung der Hautentzündung brachte. Die Erklärung für diese Erscheinung würde die theoretischen Voraussetzungen, die Milbradt für die Wirkung des Nickelions ins Feld führt, absolut zweifelhaft erscheinen lassen, da diesen Voraussetzungen ja gerade das gegenteilige Versuchsergebnis, nämlich Hemmung der Dermatitis durch Adrenalin, zugrunde gelegt wurde. Der Versuch wurde deshalb von mir nochmals wiederholt, doch konnte das erwähnte Ergebnis nur bestätigt und erhärtet werden. Es zeigte sich in allen Fällen eine gesteigerte Entzündung. Ein Dauerspasmus der Gefäße, den Milbradt bei anderer Gelegenheit als Fehlerquelle annimmt, weil dadurch eine primäre, nicht durch allergische Erscheinungen erzeugte Nekrose auftreten kann, wurde dadurch ausgeschaltet, daß die Versuche mit $2^1/_2$facher Verdünnung der von Milbradt angegebenen Lösung und zwar mit Adrenalin 1 : 1000 $^1/_{25}$ ccm ausgeführt wurden. Die Behauptung, daß Adrenalin den Ausbruch der Dermatitis hemme, soll deshalb abgestritten werden und damit zugleich auch der Einfluß, den nach Milbradt Gefäßdilatationen bzw. -konstriktion auf die Nickeldermatitis haben soll. Es soll zugleich noch angeführt werden, daß nach v. Gröer nicht allein die Gefäßweite auf die Dermatitis einen Einfluß hat, sondern auch in bedeutendem Maße die Fähigkeit der Haut zur Quaddelbildung: „so sind sowohl die Gefäßerweiterung als die Gefäßverengerung unter Umständen imstande, die schädigende Wirkung eines Reizes zu mildern. Es kommt auf den Mechanismus der Reizwirkung an. Primär toxische Phlogogene (Typus: Diphterietoxin) werden z. B. in ihrer Wirkung durch

Gefäßverengung verstärkt, durch Gefäßerweiterung gehemmt. Umgekehrt die sekundär toxischen Phlogogene (Typus: Tuberkulin). Diese werden durch Gefäßverengung abgeschwächt, durch Gefäßerweiterung verstärkt. Die deutlichste und praktisch wichtigste Bedeutung kommt aber in jeder Hinsicht der lymphagogen Reaktion der Haut zu. Jede Quaddel wirkt auf sämtliche Formen der Entzündungsanregung abschwächend und hemmend ein. Wir sind daher gezwungen, die Quaddelbildung als eine der wichtigsten generellen und spezifischen Schutzvorrichtungen der Haut aufzufassen.“ Auf die Quaddelbildung wirkt Adrenalin aber nach vielen Versuchen hemmend ein, was nach v. Gröer eine Entzündungsbereitschaft fördern sollte. „Adrenalin, subkutan gegeben, hemmt die durch Histamin sonst herbeizuführende Wasserabwanderung aus dem Blute ins Gewebe und verhindert die Bildung von Hautquaddeln nach Histamin- oder Morphineinspritzungen in die Haut. Die Bildung von allgemeinen Hautödemen und von Quaddeln wird durch intravenöse Adrenalininfusion oder subcutane Injektion verhindert[52]).“

Die Verhältnisse liegen also beim Adrenalin in bezug auf die Gefäßerscheinungen bei einer Entzündung nicht ganz klar, aber auch aus einem andern Grunde erscheint es unangebracht, die Adrenalin- und Thyroxinwirkung in bezug auf die Begünstigung einer Entzündung in polaren Gegensatz zu bringen. Allgemeiner Anschauung nach wirkt die Schilddrüse durch ihr Hormon Thyroxin stoffwechselregulierend auf den Organismus ein, nicht aber in deutlicher Weise erweiternd auf die Hautgefäße, wie z. B. Atropin. Thyroxin hat keine spezifische Gefäßwirkung, sodaß es in dieser Beziehung kaum in Gegensatz zu Adrenalin gebracht werden kann. Es scheint sicherlich auch zweifelhaft, daß der Jodkomplex im Thyroxin spezifisch gefäßerweiternd wirkt und aus dem Gesamtkomplex als einzelwirkende Komponente herausgenommen werden kann. Organische Jodverbindungen können auch nicht als gleichwirkend mit einer Thyroxinwirkung identifiziert werden, denn es ist möglich, daß sie sogar eine entgegengesetzte Wirkung wie Thyroxin haben, wie das Schürmeyer und Wißmann[14]) zum Teil für das Dijodthyroxin nachgewiesen haben. Nach Abelin[15]) ist „der qualitative Jodbegriff, d. h. die Anwesenheit von jodhaltigen Produkten in der Thyreoidea ein festes Fundament der Schilddrüsenphysiologie. Der quantitative Jodbegriff, d. h. die Annahme, daß die Jodmenge die Wirksam-

keit der Thyreoideasubstanz bestimmt, läßt sich jedoch durch das Experiment nicht erhärten". Selbst wenn aber der Jodkomplex im Thyroxin gefäßerweiternd wirken würde, wäre die den Versuchstieren täglich zugeführte Schilddrüsenmenge zu groß, um durch den Jodkomplex eine gefäßerweiternde Wirkung ausüben zu können, weil nach den Vorstellungen von Guggenheimer und Fisher[19]) nur fast homöopathisch kleine Joddosen gefäßerweiternd wirken. Eine Arbeit dieser Autoren, die nach 0,2 mg Jodnatrium intravenös bei Katzen eine deutliche gefäßerweiternde Wirkung feststellen konnten, führt Milbradt als Beweis für den Antagonismus von Adrenalin und Thyroxin an. Bei den vorliegenden Versuchen wurde aber eine Joddosis von 130 mg / die verwendet, da täglich $^2/_{10}$ ccm Thyroxin injiziert wurden und Thyroxin einen Jodgehalt von 65 % hat. Diese Jodgabe ist, selbst subkutan einer Maus in Form von Thyroxin injiziert, wohl sicherlich zu groß, um die gewünschte Erweiterung der Hautgefäße zu bewirken. Daß außerdem noch die Thyroxinwirkung einer Jodwirkung nicht einfach gleichzusetzen ist, hat im biologischen Versuch auch Straub[17]) bewiesen. Bei Versuchen über die Resistenzerhöhung gegen Acetonitril bei Thyroxingaben stellte er fest, daß weiße Mäuse wohl bei Thyroxindarreichung eine Resistenzerhöhung von über 100 % erkennen lassen, dagegen nicht oder nur in geringen Spuren bei Jodmedikation. Es ist demnach wohl ein Antagonismus von Adrenalin und Thyroxin in bezug auf eine bestimmte Gefäßreaktion nicht zwingend klargestellt, und es schien mir deshalb notwendig, andere Momente, die auf diese Dermatitis von Einfluß sind, aufzufinden.

Bevor nun die Auffassung besprochen wird, daß für die allergische Entzündung ein Synergismus von Adrenalin und Thyroxin bestimmend ist und dementsprechend sowohl bei Thyroxin- wie auch bei Adrenalinapplikationen eine Steigerung der Entzündung auftritt, wie sie meine Versuche gezeigt haben, soll auf die Wirkung der andern Hormone auf den Organismus eingegangen werden.

Eine ähnliche Wirkung wie beim Thyroxin, also Rötung, Schuppung, zum Teil sogar Nekrose der Ohren wurde bei Injektionen von Präphyson, einem Präparat des Hypophysenvorderlappens, erzielt. Wie ist diese Wirkung zu erklären? Nach den Angaben der Autoren produziert der Hypophysenvorderlappen vier Hormone: ein Wachstumshormon, das wie die Schilddrüse die endochondrale

Ossifikation fördert (Evans und Long[18]), zwei geschlechtsunspezifische, auf die Keimdrüsen wirkende Sexualhormone, Prolan A und B (B. Zondek[19]) und ein noch gänzliches hypothetisches Stoffwechselhormon (Kestner, Liebeschütz-Plaut[20]). Die Wirkung eines Extraktes des H. V. L. wie dieses Präphysons war zunächst deshalb schwierig zu erklären, weil der Angriffspunkt im Organismus noch nicht aufgeklärt ist. Eine mittelbare Wirkung über das Ovar bzw. die Testikel kann ausgeschlossen werden, da nach Untersuchungen von B. Zondek[21]) das Präphyson keine Wirkung auf die Keimdrüsen hat. Ebenso ist eine Wachstumsbeschleunigung des Präphysons nicht nachgewiesen, so daß man auf die bis vor kurzem unbewiesene Stoffwechselwirkung des Extraktes zurückgreifen muß. Hier ist man nun in den beiden letzten Jahren insofern weiter gekommen, als man ein thyreotropes Hormon des H. V. L. nachgewiesen zu haben glaubt, also ein Hormon, das stimulierend auf die Schilddrüse wirkt und über die Funktionen der Schilddrüse Wirkungen auf den Organismus hat. Auf die erste Angabe von Loeb und Basset[22]) aus dem Jahre 1930 sind eine Reihe von Befunden gefolgt, die Angaben über Veränderungen der Schilddrüse morphologischer und funktioneller Art bei Einwirkung von H. V L.-Extrakten machen und die sich kurz so zusammenfassen lassen: Die Zufuhr des thyreotropen Hormons aus dem H. V. L. bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen in die Blutbahn, die eine vergrößerte Nachproduktion wirksamer Schilddrüsensubstanz in der Drüse zur Folge hat. Gleichzeitig lassen sich histologisch Verarmung der Drüse an Kolloid, gesteigerte Zellproliferationen mit Bildung von Epithelzapfen, vermehrte Mitosenbildung im Azinusepithel und Zylinderform der Zellen nachweisen. Es ist also das Bild eines Basedows in funktioneller wie morphologischer Beziehung entstanden.[23]) Wie nun diese mittelbare Schilddrüsenwirkung auf die Entstehung eines Ekzems zu denken ist, soll in anderem Zusammenhang besprochen werden

Epiglandoinjektionen bewirken, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, eine Steigerung der Entzündung. Welche Faktoren hierfür in Frage kommen, ist bis jetzt nicht sicher nachzuweisen, da die Funktion der Zirbeldrüse noch ohne nennenswerten Erfolg untersucht worden ist. Pathologisch-anatomisch und klinisch wurde zwar beobachtet, daß bei Funktionsausfall der Epiphyse durch

Tumoren und Zysten des Gehirns eine Macrogenitosomia praecox beobachtet wurde und daß Extrakte die Keimdrüsenfunktion zu hemmen imstande sind. Auf welche einzelnen Mechanismen die Wirkung aber zurückzuführen ist, ist noch gänzlich unklar. Man denkt in dieser Beziehung an einen hemmenden Einfluß auf die Funktion der Hypophyse (Genitalanteil), was das Versuchsergebnis, Steigerung der Entzündung, zum Teil erklären würde. Es erhebt sich also die Frage nach dem Einfluß der Genitalsphäre.

Für die Funktion der Keimdrüsen müssen nach den Untersuchungen von Allen-Doisy[20]) und Zondek-Aschheim[20]), besonders auf Grund der Arbeiten B. Zondeks[20]) jetzt mehrere Hormone mit wechselndem Einfluß verantwortlich gemacht werden. Es handelt sich vermutlich um zwei geschlechtsunspezifische Hormone des H. V. L., die B. Zondek Prolan A und Prolan B genannt hat, und zwei Hormone der Keimdrüsen selbst, die für die weiblichen Keimdrüsen genauer erforscht sind und hier Follikulin und Corpus luteum-Hormon genannt werden. Das Follikulin, das eigentlich „weibliche Sexualhormon", wird im Corpus folliculare des Ovariums gebildet und wirkt brunstauslösend bei infantilen, geschlechtsreifen, senilen und kastrierten Tieren, beim Menschen stimulierend auf die Vorgänge des vierwöchentlichen Cyklus. Im einzelnen äußert sich die Wirkung in enormer Durchblutung und Vergrößerung des Uterus. Bei Tieren zeigt die Schleimhaut die für Brunst charakteristischen Drüsenveränderungen. Die Drüsen selbst sind strotzend mit Sekret gefüllt. Nicht vorhanden dagegen ist die für junge Gravidität typische Fältelung und polypöse Beschaffenheit der Schleimhaut, die erst durch das Corpus luteum-Hormon ausgelöst wird. In der Vagina und Vulva findet sich das sogenannte „Schollenstadium" der verhornten Schleimhaut, das für die Brunst charakteristisch ist (Allen-Doisy-Test) und zum exakten Nachweis der Brunst benutzt werden kann. Die sekundären Geschlechtsmerkmale werden im Sinne einer Hyperfunktion verändert.

Beim Menschen finden ähnliche Veränderungen statt, die sich vor allem im Aufbau der Uterusschleimhaut bis zum Stadium der sogenannten prägraviden Umwandlung, d. h. bis zur Proliferationsphase, nachweisen lassen. Nun setzt beim Tier nach der Cohabitation, beim Menschen nach dem Follikelsprung, die Bildung und Wirkung des Corpus luteum-Hormons ein, das zur

prägraviden Umwandlung der Schleimhaut führt und damit die Einnistung des Eies vorbereitet. Ein Unterschied zwischen Mensch und Tier besteht darin, daß beim Menschen das Follikulin auch während der Sekretionsphase der prägraviden Umwandlung produziert wird, beim Tier dagegen nur das Corpus luteum-Hormon.

Diese beiden Hormone des Ovars werden nun gesteuert durch zwei Hormone des H.V.L., von denen das eine, von Zondek Prolan A genannt, genauer erforscht, dargestellt und bestimmt ist. Prolan A wirkt als „Motor der Sexualfunktion". Es reguliert die Bildung der Keimdrüsenhormone. Injiziert man den Tieren Prolan A, so kann man Wachsen und Reifen der Follikel, Eintreten der Geschlechtsreife, Ovulation und Brunstauslösung beobachten Das Ovarium ist maximal durchblutet, die Follikel zum Teil zu großen, mit Blut gefüllten Hohlräumen umgewandelt, die makroskopisch als sogenannte „Blutpunkte im Ovar" imponieren (Aschheim-Zondeksche Schwangerschaftsreaktion II). In der Vulva und Vagina findet sich bei Maus und Ratte das Schollenstadium der Schleimhaut, das die Brunst des Tieres anzeigt.

Der Unterschied zwischen Prolan A und Follikulin besteht darin, daß das Prolan nur über ein funktionierendes Ovarium auf den Organismus wirkt, während das Follikulin direkt auf die Sexualorgane und die sekundären Geschlechtsmerkmale einwirkt, auf das Ovarium aber keinen Einfluß hat. Während außerdem Prolan A nach B. Zondek[24]) keine Allgemeinwirkungen auf den Körper hat, scheint das Follikulin solche Nebenwirkungen zu haben. So wirkt z. B. nach Crainicianu[25]) Follikulin blutdrucksenkend und nach Leszczynski[26]) stimulierend auf die Insulinsekretion.

Es ist deshalb notwendig, die verschiedenen Hormone der Genitalsphäre getrennt zu untersuchen, da sie ja abwechselnd mehr oder weniger wirksam sind und dadurch die cyklischen Vorgänge auslösen. Die Schwierigkeit, den Cyklus experimentell zu untersuchen, besteht vorläufig nur darin, daß die beiden bis jetzt in größerem Ausmaß dargestellten Hormone Prolan A und Follikulin fördernd, nicht hemmend wirkende Komponenten darstellen. Beide erzeugen eine Hyperfunktion der Keimdrüsen. Eine hormonale Sterilisierung kann mit den handelsüblichen Präparaten nicht erzielt werden. Deshalb ist biologisch eine Hypofunktion der Keimdrüsen zunächst nur so zu erzielen, daß

man männlichen Tieren das weibliche Sexualhormon Follikulin injiziert. In diesem Fall ergibt sich eine Atrophie des männlichen Genitaltractus, die meßbar nachzuweisen ist (B. Zondek[27]). Dementsprechend war bei der Untersuchung der Keimdrüsenfunktionen auf die allergische Dermatitis auch die Versuchsanordnung.

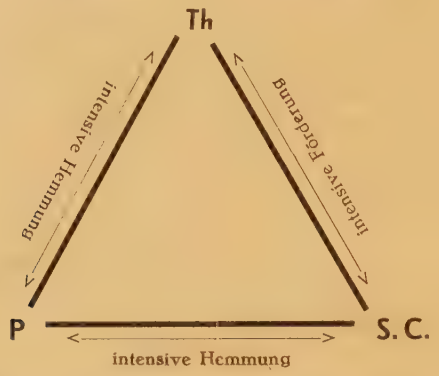
Ich injizierte männlichen Tieren im Gewicht von 16—20 g täglich 8—10 M. E. Follikulin und konnte beobachten, daß nach 7 Wochen an den gepinselten Stellen eine leichte Dermatitis auftrat. Mit Rücksicht auf die Jahreszeit und den Kontrollversuch ist dieses Ergebnis wohl als Begünstigung der Entzündung aufzufassen. Die Versuche an weiblichen Mäusen mit Prolan A und Follikulin wurden ebenfalls unter den üblichen Bedingungen gemacht und ergaben in beiden Fällen eine Entzündungshemmung. Die Prolantiere bekamen auch nach 8-wöchentlicher Pinselung keine Entzündung der Ohren und zeigten nur allmählich eine grünliche Inkrustation in der Epidermis der Ohren, die wohl auf Niederschlagsbildung von Nickelsulfat zurückzuführen ist. Bei den Follikulintieren trat die Entzündung etwas früher als bei den Prolantieren auf, was in gewissem Widerspruch zu der später angeführten Erklärung der Versuchsergebnisse stehen wird. Im übrigen behielten alle Tiere glattes Fell und zeigten lebhafte Bewegungen. Es waren auch keine abweichenden Erscheinungen, wie Haarausfall oder Freßunlust, zu bemerken.

An diese Versuche reiht sich ein weiterer Versuch über die Keimdrüsenfunktionen an. Eine physiologische Hypofunktion der Keimdrüsen, in diesem Falle der Ovarien, und zugleich eine der gewaltigsten Umstellungen des gesamten Organismus ist die Schwangerschaft. Mit Rücksicht auf die den Dermatologen geläufigen Schwangerschaftsdermatosen war zu erwarten, daß eine Steigerung der Entzündung auftreten würde. Dies war jedoch nur bis zu einem gewissen Grade der Fall. Nur ein Teil der Tiere zeigte eine eigentümliche, mit starker Infiltration einhergehende leichte Form von Dermatitis, während die übrigen Tiere (ca. 60 %) unbeeinflußt blieben. Hierzu ist zu sagen, daß die Umstellung des Körpers und die Reaktionen auf die bestehende Gravidität individuell verschiedenartiger Natur sind, so daß der unterschiedliche Versuchsausfall im Ablauf der Entzündung damit erklärt werden kann. So ist z. B. einerseits eine Kompensations-

hypertrophie von Schilddrüse und Hypophyse mit myxödematösen Zügen sehr häufig, während umgekehrt auch akromegale und basedowoide Erscheinungen vorkommen können, bzw. ein Basedow durch eine vorliegende Gravidität exacerbieren kann. Die bei den Tieren beobachtete ungewöhnliche Infiltration der Haut mag wohl mit dem größeren Wasserbindungsvermögen während der Schwangerschaft, das von Kepinow[28]) nachgewiesen wurde, zusammenhängen. Nach der Auffassung von v. Gröer würde gerade dieses vermehrte Wasserbindungsvermögen einer gesteigerten lymphagogen Wirkung entsprechen und somit die auftretende Entzündung in bedeutendem Maße hemmen, während die Exsudation ins Gewebe verstärkt bleibt.

Zusammenfassend kann man also erklären, daß durch die Genitalhormone eine Hemmung der Dermatitis erfolgt, soweit die Genitalsphäre der Untersuchung mit den handelsüblichen Hormonpräparaten zugänglich ist — Hemmend wirken außerdem Insulininjektionen, was mit den Versuchen Milbradts übereinstimmt. Die Tiere zeigten stets Lebhaftigkeit der Bewegung bis auf eine Zeitspanne um die zweite Woche herum, in der auch eine geringe Rötung der Ohren eintrat. Die Rötung der Ohren wurde jedoch nicht nur bei den Insulintieren gesehen und ist wohl auf eine vorübergehende, nicht allergische Reaktion auf das immerhin hoch toxische Nickelsulfat zurückzuführen. Bei Würdigung dieses Versuchsergebnisses (s. Tab. III und IV) ist aber auffallend, daß ein zweites Hormon, das wie das Thyroxin fast ausschließlich stoffwechselregulierend wirkt, ein absolut eindeutiges Ergenis und zwar diesmal einen hemmenden Einfluß auf die allergische Entzündung zeigt. Umgekehrt das Thyroxin: dies Hormon löst am schnellsten und sichersten im Laufe von durchschnittlich drei Wochen bei Verwendung einer analysenreinen Substanz eine Dermatitis aus, die sich zugleich am intensivsten entwickelt. So erscheint es angebracht, an Stelle des Antagonismus von Thyroxin und Adrenalin, der auf eine Gefäßwirkung bezogen wird, einen Antagonismus von Thyroxin und Insulin aufzustellen, der auf die Stoffwechselwirkung beider Hormone bezogen wird. Dieser Antagonismus ist bekannt und auch klinisch ausgewertet worden. So hat man z. B. versucht, Hyperthyreoidismus mit Insulin zu behandeln (Abelin, Falta[29]), um auf diese Weise die vermehrte Produktion der Schilddrüse zu hemmen. Am zweckmäßigsten ist es wohl, das

Schema von Eppinger, Falta und Rudinger[30]) anzuführen, das 1909 auf Grund von Untersuchungen besonders am Kohlehydratstoffwechsel aufgestellt wurde und noch heute Gültigkeit hat. Nach diesem Schema gilt für die Wechselbeziehungen von Thyroxin, Adrenalin und Insulin folgendes:



Zwischen Schilddrüse (Th.) und chromaffinem System (C.S.) herrscht gegenseitige Förderung: Exstirpation oder Hypofunktion eines dieser Organsysteme kann also das andere durch Fortfall der Funktionsförderung ebenfalls hemmen. Umgekehrt würde bei Hyperthyreosis eine Hyperfunktion des chromaffinen Systems zu erwarten sein. Zwischen Pankreas (P.) und Schilddrüse (Th.) herrschen wechselseitig intensive Hemmungen. Apankreatismus könnte danach durch Fortfall der Hemmungen Hyperthyreosis (Steigerung des Eiweißstoffwechsels) und Hyperfunktion des chromaffinen Systems (Adrenalinglykosurie) auslösen. Hyperthyreosis kann durch Hemmung der Pankreasfunktion und Förderung der Adrenalinsekretion Zuckerausschwemmung und mangelhafte Zuckerverwertung bedingen: so ließe sich das gar nicht so seltene Zusammentreffen von Morbus Basedowii mit alimentärer Glykosurie oder Diabetes, sowie die Glykosurie bei Schilddrüsenfütterung verstehen. Zwischen Pankreas und chromaffinem System herrschen ebenfalls intensive Hemmungen.

Hierzu ist zu bemerken, daß mit den Folgerungen aus diesem Schema auch die Ergebnisse meiner Versuche übereinstimmen, d. h. Förderung der Dermatitis durch Thyroxin und Adrenalin, Hemmung durch Insulin. So ist es natürlich, dieser Tatsache nachzugehen und die Beziehungen der allergischen Dermatitis zur geänderten Stoffwechsellage des Organismus zu untersuchen

und daraus schließlich Schlüsse auf die Entstehungsbedingungen eines Ekzems zu ziehen. Erinnert man sich nun, daß die Untersuchungen von Eppinger, Falta und Rudinger vorwiegend am Kohlehydratstoffwechsel der verwendeten Tiere gemacht wurden, so liegt es nahe, daß auch bei diesen Hormonversuchen eine Aenderung im Kohlehydratstoffwechsel auf die Versuchsergebnisse von Einfluß ist, zumal ja Insulin zpezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel einwirkt. Bevor jedoch hierauf eingegangen wird, soll zunächst über einen Versuch berichtet werden, der über die Verhältnisse bei gesteigertem O_2-Verbrauch des Körpers Auskunft geben sollte.

Dieser Versuch wurde deshalb unternommen, weil ich eine immerhin bemerkenswerte Diskrepanz in der Intensität und im Ausbruch der Entzündung zwischen den Adrenalin- und Thyroxintieren feststellte. Während Thyroxin nach ca. 3 Wochen eine Dermatitis erzeugt, ist dies bei den Adrenalintieren erst nach 5—6 Wochen der Fall, so daß ich daraus schloß, daß Thyroxin noch auf andere Weise die allergische Dermatitis begünstigt. Ich vermutete nun, weil klinisch außer der erhöhten Erregbarkeit des vegetativen Systems ein erhöhter Grundumsatz, also erhöhter O_2-Verbrauch des Körpers für den Morbus Basedowii charakteristisch ist, daß auch bei Ausbruch einer allergischen Dermatitis ein erhöhter O_2-Verbrauch begünstigend wirke, zumal nach Borger und Tilk[31]) „im allgemeinen bei Tieren mit hoher Gewebsatmung auch die Entzündungserscheinungen stärker auftreten und umgekehrt bei Tieren mit niedriger Gewebsatmung die entzündliche Reaktion schwächer verläuft.“ Zudem ist durch Bansi[32]) eine Lockerung des Oxyhämoglobinmoleküls als Thyroxinwirkung nachgewiesen, wodurch ein erhöhter Sauerstoffumsatz des Körpers erzielt wird.

Voraussetzung für einen Versuch dieser Art war nun, bei Tieren erhöhte Gewebsatmung unter möglichst physiologischen Bedingungen zu erzielen, ohne daß Thyroxin zugeführt wird. Ich versuchte dies dadurch zu erreichen, daß ich zur Prüfung dieser Frage sehr junge, 16—20 Tage alte Mäuse verwendete, die, wie Borger[33]) angibt, eine höhere Atmungsgröße haben, wie ältere. „Die Atmungsgröße für ein bestimmtes Organ innerhalb einer Tierspezies unterliegt großen Schwankungen. Diese Schwankungen sind nicht abhängig von der Zeit der Untersuchung oder vom Geschlecht des Tieres, sie sind unabhängig von

der Außentemperatur, in der das Tier lebt, sie sind auch unabhängig vom zufälligen Stande der Verdauung, wenigstens bei den an der Verdauung nicht unmittelbar beteiligten Organen, sie sind unbeeinflußbar durch kurze Hungerperiode und durch Nahrungsaufnahme. Die einzige gesetzmäßige Abhängigkeit dieser Schwankungen bei gesunden Tieren scheint mit dem Lebensalter in Zusammenhang zu stehen, insofern als in der Regel jüngere Tiere eine höhere Atmungsgröße haben als ältere."

Die exakte Durchführung des Versuchs, der eine Beschleunigung im Ausbruch der Dermatitis zeigen müßte, wird aber dadurch erschwert, daß die Tiere im Vergleich zur langen Versuchsdauer zu schnell heranwachsen. Mäuse von 4—5 Wochen sind als ausgewachsen zu bezeichnen. Ich pinselte also bereits 14 Tage nach Beginn des Versuchs in jeder Beziehung ausgewachsene Mäuse, die keine Aenderung im Ausbruch wie in der Intensität der Entzündung erkennen ließen. Damit wurde gleichfalls eine weitere Frage, ob nämlich Eintritt der Geschlechtsreife eine ersichtliche Umstimmung hervorbringen würde, wenn gleichzeitig ein Reiz im Sinne Jadassohns einwirkt, im Experiment in negativem Sinne beantwortet und gleichzeitig klargestellt, daß zur sicheren und sichtbaren Reaktionsänderung im physiologischen Geschehen experimentell bedeutende Eingriffe herbeigeführt werden müssen, wie dies bei den Injektionsversuchen mit relativ konzentrierten Hormonlösungen der Fall ist.

Die Beziehung des Kohlehydratstoffwechsels zur allergischen Dermatitis.

In den vorhergehenden Ausführungen ist darauf hingewiesen worden, daß auf Grund der Versuche, die einen Synergismus von Adrenalin und Thyroxin und einen Antagonismus dieser beiden Hormone zum Insulin ergaben, eine Stoffwechselwirkung bei der allergischen Dermatitis wahrscheinlicher von Einfluß sei als eine Gefäßkontraktion bzw. -dilatation. Es wurde dabei das Schema von Eppinger, Falta und Rudinger[30]) erwähnt, und dieses Schema auch der Beziehung der betreffenden Hormone zur allergischen Dermatitis zugrunde gelegt. Dann wurde angenommen, daß wegen der spezifischen Wirkung des Insulins auf den Kohlehydratstoffwechsel eine Verschiebung im Zuckerhaushalt des

Organismus ekzemhemmend bzw. -begünstigend wirken kann. Zu dieser Annahme würden die Versuchsergebnisse — zunächst für das Adrenalin und Thyroxin besprochen — nicht im Widerspruch stehen, denn es gibt sowohl eine Glykosurie bei Hyperthyreosis wie bei Hypersekretion von Adrenalin. Wie weit hierfür eine Wirkung auf den Sympathicus die Ursache ist, die ja für das Adrenalin nachgewiesen ist und klinisch bei Morbus Basedowii als Tachycardie, Protrusio bulbi, beschleunigter Mydriasis bei Adrenalineinträufelung ins Auge (Löwi'sches Symptom) in Erscheinung tritt, soll nicht untersucht werden. Seit Blum[34]), der 1901 auf den Nebennierendiabetes aufmerksam machte, ist es jedenfalls eine geläufige Vorstellung, daß Adrenalin als Antagonist zum Insulin eine Hyperglykämie herbeiführt, die zur Glykosurie mit hohen Urinzuckerprozenten führen kann, das Leberdepot freimacht und selbst Muskelglykogen aktiviert. Daß Adrenalin auch in geringen Dosen glykosurisch wirkt, geht daraus hervor, daß bei intravenöser Dauerinfusion bei Kaninchen selbst schon solche Adrenalinmengen glykosurisch wirken, die den Blutdruck noch nicht steigern[35]). Man erinnert sich weiter auch daran, daß der Zuckerstich nach Nebennierenexstirpation nicht mehr wirksam ist und daß ein klinisches Krankheitsbild, die Addisonsche Krankheit, mit Hypoglykämie einhergeht.

Bei Hyperthyreoidismus ist, wie schon erwähnt, seit den Angaben von Kraus u. Ludwig und Chvostek[36]) eine alimentäre Glykosurie bekannt, die durch kohlehydratreiche Nahrung begünstigt wird. Auch wird der Blutzuckerspiegel vielfach leicht erhöht gefunden (Tachau[37]) sowie in einigen Fällen Acetonurie beim Morbus Basedowii (Coma Basedowicum) nachgewiesen (Matthes, H. Zondek)[38]). Als Ursache der Hyperglykämie gibt Abelin an, daß bei Thyroxingabe das Leberglykogen ausgeschwemmt wird, was zudem nach Versuchen von Eitel und Löser[39]) direkt proportional mit der Ausschwemmung des Thyroxins aus der Schilddrüse erfolgt. Erwähnt man weiter, daß z. B. Adrenalinwirkung durch vorhergehende Darreichung von Schilddrüsensubstanz gesteigert wird (Eiger)[40]), so sind wohl die Angaben, daß sowohl Thyroxin wie Adrenalin im allgemeinen synergetisch wirken, und auf die Zuckermobilisation in gleicher Weise von Einfluß sind, hinreichend gefestigt, und es erhebt sich damit die Frage, wie in dieser Richtung die übrigen Versuchsergebnisse zu werten sind. Es muß also erwartet werden, daß auch Präphyson,

der Extrakt des H.V.L., eine zuckermobilisierende Wirkung hat. Der Gedanke, daß der H.V.L. mit dem Kohlehydratstoffwechsel etwas zu tun hat, wird schon durch die Tatsache nahegelegt, daß sich die Akromegalie häufig mit Diabetes oder zumindest mit Hyperglykämie kombiniert und daß umgekehrt vor kurzer Zeit auch spontane Hypoglykämie als hypophysäres Krankheitssymptom bei H. V. L.-Insuffizienz zur Diskussion gestellt wurde[41]). Experimentell erhalten diese klinischen Beobachtungen ja dadurch einen Anhaltspunkt, daß eine thyreotrope Wirkung des H.V.L. jetzt bewiesen worden ist und somit die Mobilisation auch des Zuckerstoffwechsels über die Thyreoidea in die Wege geleitet werden kann. L u c k e[42]) behauptet aber auch, ein neues, auf den Blutzucker wirkendes Hormon im H.V.L. gefunden zu haben, das nicht über die Thyreoidea wirkt. Diese Versuche sind mit Präphyson ausgeführt, so daß die hyperglykämische Wirkung des Präphysons bewiesen ist, auch wenn ein Thyreotropes Hormon im Präphyson nicht enthalten sein sollte.

Es soll jetzt auch auf das Versuchsergebnis bei Hypophysininjektionen eingegangen werden. Der Hypophysinversuch (s. Tab. IV) ist nämlich insofern interessant, als es gelang, die von M i l b r a d t theoretisch begründete Hemmung der Ekzembildung durch den Einfluß eines vasokonstriktorisch wirkenden Hormons zu erreichen. Hypophysin wirkt einwandfrei vasokonstriktorisch, so daß dieses Versuchsergebnis demnach also auf einen Einfluß der Gefäßweite auf die Dermatitis schließen lassen würde. Dies soll in gewissem Grade auch zugestanden werden, da ja vor allem für den anaphylaktischen Schock die Bedeutung der Gefäßalteration (Arthus'sches Phänomen) ohne Zweifel ist, aber gleichzeitig hat das Hypophysin auch einen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel. Es löst wie das Insulin eine Hypoglykämie aus, so daß auch damit der hemmende Einfluß auf die allergische Dermatitis erklärt werden kann: „Wenn sehr große Mengen (Hypophysin) intravenös eingespritzt werden, kann unter starker Erhöhung des Blutzuckers eine Glykosurie auftreten. Meist ist aber die Hyperglykämie eine mäßig starke und sie klingt, ohne zur Glykosurie zu führen, rasch ab. Der Hyperglykämie folgt oft eine mäßig starke, mehrere Stunden anhaltende Hypoglykämie, die manchmal auch als einzige Blutzuckerveränderung zu beobachten ist. Vielleicht bewirken die Hinterlappenauszüge eine vermehrte Insulinabgabe, die jene Hypoglykämie am normalen Tier und die Abschwächung der Adrenalinwirkung auf den Kohle-

hydratstoffwechsel ganz oder zum Teil bedingen könnte[43])."

Schließlich sei noch der Zuckerstoffwechsel bei Einwirkung der Sexualhormone besprochen. Hier liegen die Verhältnisse noch unklar, weil außer der Wirkung auf die Genitalsphäre das Follikulin wie das Prolan kaum untersucht worden ist. Immerhin ist mit Leszczynski[26]) eine fördernde Wirkung auf die Insulinsekretion anzunehmen, so daß Follikulin eine Hypoglykämie erzeugen würde. Es ist auch bekannt, daß kastrierte Tiere auf Adrenalin mit besonders starker Hyperglykämie reagieren (Tsubura)[44]), wonach ebenfalls auf einen hemmenden Einfluß der Genitalsphäre zu schließen wäre. Eine Mobilisation des Zuckerstoffwechsels durch Sexualhormone geht eigentlich auch schon daraus hervor, daß prämenstruell und während der Menstruation eine Glykosurie von Peperkorn[45]) u. a. nachgewiesen worden ist. Den Untersuchungen über das Follikulin nach würden die Verhältnisse wohl so liegen, daß während der ersten Periode des Cyklus bis zur Sekretionsphase, d. h. bis zur beginnenden Einwirkung des Corpus luteum-Hormons ein hemmender Einfluß des Follikulins auf die Zuckermobilisation ausgeübt wird. Mit dem Fortfall dieser Hemmung um das Prämenstrum und um die Menstruatior herum würde mit dem gleichzeitigen Ueberwiegen der Wirkung des Corpus luteum-Hormons vermehrte Zuckerausschwemmung aus den Depots ausgelöst, die zum Teil sogar zu Glykosurie führt. Als Folge hiervon treten nun bei disponierten Individuen Urticaria, Quincke'sches Oedem als allergische Erscheinungen und die übrigen Menstruationsdermatosen auf. In Uebereinstimmung hiermit treten auch um die Zeit des Klimakteriums herum Schwangerschaftsdermatosen auf, zu einer Zeit also, wo das Follikulin als „das weibliche Sexualhormon" in seiner Wirkung auf den Organismus ausfällt. Zu bemerken ist noch, daß diese Erscheinungen mit der Funktion des Follikulins anscheinend zusammenhängen, da ja für das Prolan keine primäre Wirkung auf den übrigen Organismus nachgewiesen ist (B. Zondek)[24]).

Beschäftigt man sich nun, nachdem die Schlußfolgerungen aus den Versuchsergebnissen besprochen worden sind, mit klinischen Untersuchungen auf dem Gebiet des Ekzems, die das Ergebnis bestätigen würden, daß der Kohlehydatstoffwechsel auf allergische Vorgänge einen Einfluß habe, so muß zugegeben werden, daß außer wenigen klinischen Beobachtungen kaum etwas anzuführen ist, das für die Bedeutung des Zuckerstoffwechsels

sprechen würde. Beim Ekzem sind wechselnde Blutzuckerwerte von verschiedenen Autoren gefunden worden. Die Untersuchungen sind aber deshalb kaum zu verwerten, weil bisher bei den Untersuchungen wesentliche Voraussetzungen nicht beachtet wurden. So ist es z. B. notwendig, sich nicht mit einer einfachen Bestimmung des Blutzuckers beim Ekzematiker zu begnügen, sondern Belastungsproben anzustellen, weil nicht der einmalig gefundene Blutzuckerwert brauchbar ist, sondern erst die Reaktion des Pankreas auf eine bestimmte intravenöse (B. Ottenstein)[46]) oder perorale (E. Urbach)[47]) Zuckerbelastung, die in einer normalen bzw. pathologischen Zuckerbelastungskurve zum Ausdruck kommt. Nach Milbradt[48]) ist es sogar richtiger, eine zweizeitige Belastung auszuführen und den Staub-Traugottschen Effekt auszulösen. Erst diese Belastung soll sicheres über die Pankreasfunktion aussagen.

Sichtet man hiernach die klinischen Untersuchungen, so ist nur ein geringer Teil der Arbeiten zu verwerten. Rost[49]) fand unter dieser Voraussetzung eine deutliche Erhöhung des Blutzuckers nur bei Dermatitis intertriginosa, teilweise bei Psorasis und Furunkulose. Ausgesprochene Hypoglykämie wurde beim Status exsudativus, und zwar sowohl in der Früh- wie in der Spätperiode festgestellt. Keine ausgesprochene Hyperglykämie wurde beim seborrhoischen Ezematoid, der Akne, dem „echten Ekzem" und bei einer Reihe anderer Affektionen gefunden. Auch Milbradt[48]) fand bei seinen Untersuchungen mit Doppelbelastung von Glykose beim Ekzem keine eindeutigen Resultate. Milbradt bezieht sich deshalb auf die Verhältnisse beim anaphylaktischen Schock, bei dem einwandfrei eine Hyperglykämie nachgewiesen ist (Zeckwer und Goodell, O'Neill, Manwaring und Moy u. a.), indem die Glykogendepots, vor allem die der Leber, ausgeschwemmt werden. Er faßt dies als Abwehrmaßnahme des Organismus auf, also als Reaktion auf eine primäre Schädigung. Es würde demnach die Hyperglykämie eine Reaktion auf eine primäre Hautaffektion sein und wäre in ihrer Art dem Leukozytensturz, der schon bei geringfügiger Hautalteration auftritt (E. Müller), gleichzusetzen.

In dieser Beziehung muß dann aber darauf hingewiesen werden, daß noch eine andere Voraussetzung bei den Arbeiten nicht berücksichtigt worden ist, daß nämlich die Untersuchungen zur Zeit der bestehenden Hautaffektion gemacht worden sind. Nach Storm van Leeuwen[51]) müssen Untersuchungen über allergische Dis-

position außerhalb des Anfalls angestellt werden. An Hand von Beobachtungen bei Heufieberkranken, die während des allergischen Anfalls tatsächlich ein gestörtes vegetatives Gleichgewicht zeigen, nach dem Anfall sich aber von einer normalen Versuchsperson kaum unterscheiden, kommt er zu dem Schluß, daß allergische Dispositionen nicht während des Anfalls, sondern im Intervall untersucht werden müssen. „Die Forderung aber, daß man die „Disposition" des Heufieberkranken nicht während, sondern nur außerhalb der Heufieberperiode untersucht, muß aber mutatis mutandis auf alle allergischen Krankheiten ausgedehnt werden." Es geht daraus hervor, daß eine bestehende Blutzuckererhöhung während des Anfalls wohl eine der vielen, fast wahllosen Reaktionen des Organismus auf die betreffende Hautaffektion ist, die entscheidende Frage nach der „Disposition", der „endogenen Komponente", ist aber damit nicht berührt, weil über sie Befunde entscheiden müssen, die im Intervall gewonnen worden sind. Bei Berücksichtigung dieser Voraussetzung sagt Storm van Leeuwen[51]) über die Bedeutung des Zuckerstoffwechsels folgendes aus: „Der Grundumsatz, der spezifisch-dynamische Quotient, der Wassergehalt des Blutes, der Gehalt an Chlorkalzium und das Verhältnis Ca./K., das Säuren-Basengleichgewicht, die Reaktionsfähigkeit der Haut auf Histamin, Pepton, Adrenalin, die Reaktion des Blutdrucks und des Pulses auf intravenöse Adrenalininjektionen, die Augendruckreaktionen, all dies ist beim Allergiker im freien Stadium identisch mit dem bei Normalversuchspersonen. Eine Ausnahme scheint die Blutzuckerkurve zu bilden, wie das zuerst von Rost nachgewiesen wurde."

Damit dürfte der Einfluß hormonaler Verschiebungen im Organismus auf das Ekzem, der experimentell mit Hilfe einer Nickeldermatitis an den Ohren weißer Mäuse studiert wurde, abgehandelt worden sein. Als Ergebnis bleibt die Feststellung, daß Hormone eine experimentell erzeugte Nickeldermatitis in förderndem und hemmendem Sinne beeinflussen können, und zwar wirkt Thyroxin, Präphyson, Adrenalin und Keimdrüsenpypofunktion begünstigend, Hypophysin, Insulin und Keimdrüsenhyperfunktion hemmend auf einen allergischen Zustand ein. Das Resultat möchte ich so erklären, daß durch die vermehrte Zufuhr der Hormone eine Reaktion besonders auf den Zuckerstoffwechsel ausgelöst wird, der eine Hautirritation wirksam zu beeinflussen vermag.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Linser als Direktor der Hautklinik zu Tübingen für die Ueberlassung der Arbeit sowie Herrn Oberarzt Dr. Vohwinkel für die Anregungen und Ratschläge bei der Ausführung der Versuche meinen ergebensten Dank auszusprechen. Ich danke auch dafür, daß es mir gestattet war, Versuchstiere, Präparate und anderes Eigentum der Klinik zu meinen Versuchen zu gebrauchen. Weiterhin ist es mir ein Bedürfnis, den Promonta-Werken für die Ueberlassung genügender Mengen des Präparats Präphyson, der Degewop, Berlin-Spandau, für Ueberlassung der Präparate Pregnon und Menformon und den Werken Hoffmann-La Roche für eine Sendung des Präparats Epiglandol geziemend zu danken.

Literaturverzeichnis

1) Riehl, zit. n. Hdbch. f. Haut- u. Geschlechtskrh. S. 19.
2) Jadassohn, Klin. W. 1923/36 u. 37/38.
3) zit. n. de Rudder, Wetter u. Jahreszeit als Krankheitsfaktoren, Springer 1931.
4 Memmesheimer, Dermat. Ztschrft. 29. Bd. 57.
5) Bettmann, M. M. W. 1920. Bd. II. S. 656.
6) Moro, M. M.W. 1920. Bd. II. S. 657.
7) L. Adler, Arch. f. exp. Path. u. Phark. (20) Bd. 86.
8) Moro, M. M.W. 1919.
9) Luithlen, zit. n. Hdbch. f. Haut- u. Geschlechtskrh. S. 110.
10) Sack, zit. n. Hdbch. f. Haut- u. Geschlechtskrh. S. 49.
11) Walthart, Schweiz. Med. Wschr. 603, 1926.
12) Milbradt, W. Dermat. Ztschr. 1032. Bd. 63.
13) Gröer, Klin. Wo. 1923.
14) Schürmeyer u. Wißmann, Klin. Wo. (32) S. 673.
15) Abelin, Klin. Wo. 1927. Nr. 14.
16) Guggenheimer u. Fisher, Dtsch. Med. Wo. 1928, 1959.
17) W. Straub, Dtsch. Med. Wo. 1925, Nr. 1.
18) H. M. Evans u. H. A. Long, Anat. rec. 21, 62 (1921); 23, 19 (1922).
19) B. Zondek, Hormone des Ovariums u. des Hypophysenvorderlappens. Springer 1031.
20) O. Kestner, Liebeschütz-Plaut, Schadow, Klin. Wo. 36, 1646 (1926).
21) B. Zondek, Hormone S. 135.
22) Loeb u. Basset, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 27, 490 (30).
23) Janssen u. Löser, Arch. f. exp. Path. 163, 517 (31)
Löser, Arch. f. exp. Path. 163, 530. (31).
24) B. Zondek, Hormone S. 274.
25) Crainicianu, I. d. Physiol. et de Pathol. gen. 32. Bd. 30.
26) Leszczynski. Dermat. Wschr. 33, 1931.
27) B. Zondek, Hormone S. 103.
28) Kepinow, H. Zondek, Hormone S. 28.
29) Falta, Hdb. d. Inn. Med. v. Bergmann u. Staehelin.
Abelin, zit. n. Lichtheim, Wien. Klin. Wo. 1932. 331.
30) Eppinger, Falta u. Rudinger, Z. f. Klin. Med. 66 (1908) 67 (1909).
31) Borger u. Tilk, Krankheitsforschung Bd. 7 (29), 94.
32) Bansi, zit. n. H. Zondek, D. M. W. 344 u. 385 (30).
33) Borger, Krankheitsforschung, Bd. 7 (29) 105.
34) Blum, F., Dtsch. Arch. Klin. Med. 71, 146 (01).
35) zit. nach Trendelenburg, Hormone, S. 272.
36) Kraus und Ludwig, Chvostek, zit. n. Hdb. d. inn. Med. Bergmann und Staehelin Bd. 4, 2 S. 1053.
37) Tachau, zit. n. H. Zondek, Hormone, S. 84.
38) Matthes, Lehrb. d. Diff. inn. Krh.
Zondek, H. Coma Basedowicum Kli. Wo. 1931.
39) Eitel u. Löser. Kli. Wo. 1932, Nr. 40.
40) Eiger, zit. n. Trendelenburg, Hormone.

41) Wilder, Dtsch. Ztschr. f. Nervenhlkd. 112, 192.
42) Lucke, Kli. Wo. 1932, Nr. 40.
43) zit. n. Trendelenburg, Hormone, S. 179.
44) Tsubura, Biochem. Z. Bd. 1923, H. 3/4.
45) Peperkorn, M. M. W. 1932, 1748.
46) B. Ottenstein, Arch. f. Derm. 158 (29) 691—698.
47) Urbach, E., Arch. f. Derm. 157, 160.
48) Milbradt, Derm. Wo. 94, 465.
49) Rost, A. G., D. M. W., 29/173, 30/350.
50) Pulewka, Persönliche Mitteilung.
51) Storm van Leeuwen, Arch. f. Path. u. Pharm. 157, 52.
52) zit. n. Trendelenburg, Hormone, S. 270.

Lebenslauf

Ich, Kurt-Detlev Blunck, bin am 5. Februar 1907 als Sohn des Kaufmanns Hermann Friedrich Blunck in Lübeck geboren. Vom sechsten Lebensjahre ab besuchte ich die Oberrealschule zum Dom in Lübeck und bestand dort mit 18 Jahren die Reifeprüfung. Anschließend besuchte ich nach $^1/_2$jähriger praktischer Tätigkeit 2 Semester die Technische Hochschule in München und studierte dann an der Universität in München Medizin. Nach 4 Semestern bestand ich die medizinische Vorprüfung, studierte noch ein weiteres Semester in München und setzte meine klinischen Studiensemester in Freiburg i. Br. fort. Dort bestand ich im Dez. 1931 mein Staatsexamen. Als Medizinal-Praktikant arbeitete ich an der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Krankenhauses Berlin-Spandau (Prof. Dr. Zondek), an der Univ.-Hautklinik in Tübingen (Prof. Dr. Linser) und an der Univ.-Poliklinik in Tübingen (Prof. Dr. Gaenßlen).

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt an der Univ.-Kinderklinik in Tübingen beschäftigt.